

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

107

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
Nicole, Madeleine DROBINSKI-FIHMAN

Née le 14 Mai 1947 à Bucarest (Roumanie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'ISOXSUPRINE
UTILISATION
ET RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES
*Étude sur 100 cas de menaces
d'accouchement prématuré*

Président : Monsieur P. MORIN (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1971

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

--

Année 1971

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Nicole, Madeleine DROBINSKI-FIHMAN

Née le 14 mai 1947 à Bucarest (Roumanie)

Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement le

--

L ' ISOXSUPRINE

UTILISATION ET RESULTATS THERAPEUTIQUES

Etude sur 100 cas de menaces
d'accouchement prématuré

--

Président : Monsieur P. MORIN (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème

1971



A mes parents

Avec toute ma reconnaissance
pour l'affection qu'ils
m'ont prodiguée

A mon mari

A mon fils

Ma plus tendre affection

A mon oncle

Qui m'a inspiré la vocation

A tous ceux qui me sont chers



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Maître

Monsieur le Professeur P. MORIN

Professeur de physiologie et pathologie
obstétricales à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin-accoucheur des hôpitaux de Paris

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Qu'il veuille trouver ici
l'expression de notre
gratitude pour la bienveil-
lance qu'il nous a toujours
témoignée et l'assurance de
notre respectueux attachement

A Madame le Docteur France GRALL

Chef de clinique obstétricale à la Faculté

Assistant des hôpitaux de Paris

Qui nous a inspiré ce travail
et conseillée dans sa
réalisation

Nous lui devons notre plus
vive gratitude à plus d'un
titre. Nous la remercions
en particulier pour tout
l'enseignement qu'elle nous
a prodigué

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur DOMART

Monsieur le Professeur LAMOTTE

Monsieur le Professeur FEVRE M.

Monsieur le Professeur agrégé HOUDART

Monsieur le Professeur R. MERLE d'AUBIGNE

Monsieur le Professeur agrégé HELD

Monsieur le Professeur agrégé F. BESANÇON

Monsieur le Professeur J. FACQUET

Monsieur le Professeur P. MORIN

Monsieur le Professeur agrégé MUSSET

L ' I S O X S U P R I N E
UTILISATION ET RESULTATS THERAPEUTIQUES.
ETUDE SUR 100 CAS DE MENACES
D'ACCOUCHEMENT PREMATURE

- :-

PLAN

- :-

I . Introduction.

II . La prématurité.

- définition de la prématurité
- avenir de l'enfant prématuré
- accouchement prématuré :
 - 1) prophylaxie
 - 2) coefficient du risque d'accouchement prématuré
 - 3) Mécanisme du déclenchement spontané du travail
 - 4) Traitements proposés à ce jour.

III. L'Isoxsuprine.

- Historique
- nature du produit et pharmacologie
- mécanisme d'action
- utilisation de l'Isoxsuprine en Obstétrique

IV . Etude clinique de 100 observations réunies dans le service du Professeur MORIN

- répartition des cas
- méthodes d'étude
- résultats
 - A) Résultats globaux
 - B) Résultats en détail
 - 1) en fonction de la voie d'administration ; action sur :
 - l'activité utérine
 - l'état du col
 - l'état de l'enfant à la naissance
 - 2) délai gagné

- a) jusqu'à l'accouchement
- b) date de l'accouchement par rapport au terme théorique
- 3) facteurs particuliers à considérer
 - a) les récidives
 - b) les associations pathologiques
 - c) rupture des membranes
- quelques observations détaillées
- discussion des échecs
- tolérance maternelle
- tolérance foetale
- indications
- contr-indications

V . Conclusion.

VI . Bibliographie.

I. INTRODUCTION

-:-

Depuis les dernières années un effort considérable a été effectué pour diminuer par tous les moyens la souffrance foetale ; beaucoup de progrès ont été réalisés dans la détection et le traitement de cette souffrance foetale pendant la grossesse et le travail, et en matière de réanimation néo-natale.

Peu de progrès ont été réalisés en matière d'accouchement prématuré ; si l'on disposait de médicaments renforçant et régularisant la contraction utérine, il n'y avait pas de médicament très efficace pour arrêter un travail prématuré.

Par ses conséquences l'accouchement prématuré s'avère aussi néfaste qu'une souffrance foetale prolongée ; et jusqu'ici les médications capables d'inhiber une activité utérine intempestive ou de normaliser des contractions utérines spastiques paraissent très insatisfaisantes.

L'accouchement prématuré est la complication la plus fréquente du troisième trimestre de la grossesse. Si beaucoup d'auteurs s'étendent longuement sur l'étiologie éventuelle et la prophylaxie de cet accident, bien peu par contre font plus que citer en quelques lignes les différentes drogues employées dans ce cas. C'est sans doute le fait qu'il n'y a aucune drogue d'efficacité indiscutable pour arrêter un travail débutant.

Depuis quelques années nous disposons d'une

nouvelle molécule, l'Isoxsuprine^x, capable de diminuer véritablement les contractions utérines. Les communications faites à ce jour prouvent son efficacité.

Dans le service du Professeur MORIN, à l'hôpital Lariboisière, ce nouveau médicament a été utilisé dans 100 cas de menace d'accouchement prématuré sous ses différentes formes d'administration.

-:-

x commercialisé sous le nom de DUVADILAN par les Laboratoires Duphar.

II. LA PREMATURITE

-:-

En France et dans les pays occidentaux, la fréquence de la prématurité se chiffre aux alentours de 6 à 7 % ; elle est une des causes principales de mortalité dans le premier âge. LACOMME estime que 70 % de la mortalité des dix premiers jours concerne des enfants prématurés.

A cette mortalité néo-natale, s'ajoute la mortalité tardive des enfants élevés en incubateurs. En plus de la mortalité, et peut-être plus grave encore, il existe un risque lointain d'infirmité psycho-motrice.

Définition :

Plusieurs critères peuvent définir la prématurité et l'importance de ceux-ci n'est pas la même pour tous.

Le prématuré est l'enfant qui naît avant le terme normal de la grossesse, entre six mois et huit mois et demi, soit entre la 28^e et la 38^e semaine après le début des dernières règles. (MERGER). Ce critère est adopté par l'obstétricien pour lequel le terme normal de la grossesse se situe à la fin du 9^e mois.

Avant le 180^e jour (6^e mois), pour le législateur français il ne s'agit pas d'un accouchement mais d'un avortement.

Cette référence chronologique faisant intervenir la date de l'ovulation est toujours marquée d'une certaine imprécision ; les pédiatres lui ont substitué une définition internationale fondée sur le poids de naissance. Est prématuré

tout nouveau-né vivant pesant 2500 grammes ou moins. On distingue généralement deux sous groupes : les nouveaux nés de poids inférieur à 1.800 grammes et ceux de poids supérieur à 1800 grammes. C'est la nomenclature définie par l'O.M.S en 1950. Mais ce critère pris seul en considération est critiquable car il ne tient pas compte des discordances pathologiques entre la durée de la gestation, qui régit en fait la maturité des différents organes, et le développement pondéral du fœtus in utero. Un enfant né à terme ou près du terme après toxémie gravidique sera hypotrophique mais non prématuré. A l'opposé, l'enfant d'une mère diabétique, prématuré, peut peser le poids d'un enfant à terme.

A l'heure actuelle la prématurité est définie par la concordance d'une durée de vie intra utérine abrégée et du faible poids à la naissance.

En pratique, pendant la grossesse, lorsqu'on parle de menace d'accouchement prématuré, nous ne sommes pas en possession du poids du fœtus ; n'entre donc en ligne de compte que la durée de la gestation.

Avenir de l'enfant prématuré.

Lorsque malgré tout, l'accouchement se produit, nous sommes en présence d'un enfant prématuré. Mais il faut rappeler, comme le fait DELECOUR, que ce terme est impropre ; il indique que l'enfant est "mûr" avant le temps, alors qu'il en est tout autrement. En effet, la maturité dépend de la durée de la vie in utero, et ici elle est abrégée ; c'est donc un enfant immature qui naît.

Nous avons vu que l'accouchement prématuré est la complication du troisième trimestre de la grossesse. Or au troisième trimestre toutes les structures anatomiques sont déjà en place,

mais elles sont fragiles ; c'est au cours de ces trois derniers mois de vie intra utérine que se fait la maturation des structures nerveuses et humorales.

Quelques chiffres, les mêmes pour MINKOWSKI, APGAR, LACOMME, résument mieux les dangers qui rendent tellement angoissant l'avenir de ces prématurés. Pour ces auteurs la mortalité des prématurés s'élève à 50 % lorsque le poids de naissance est inférieur à 2500 grammes.

A ce stade la fréquence des présentations du siège est plus importante qu'à terme. Pour un enfant prématuré l'accouchement en présentation du siège est beaucoup plus éprouvante que pour un nouveau né à terme, ce qui explique que la mortalité soit doublée dans ce cas.

Parmi les enfants ayant surmonté les premières agressions de la vie extra utérine, 50 % vont présenter une atteinte neuro psychique, ainsi que le démontre l'étude de MINKOWSKI sur 313 prématurés (1964, maternité Beaudelocque).

Ainsi ce risque est immense et, malgré les meilleures conditions d'accouchement, les progrès des soins donnés aux prématurés, la prématurité reste une des causes les plus importantes des infirmités motrices cérébrales et des arriérations mentales. (DRILLIEN).

Aussi comme le dit CHEYNIER, quels que soient les progrès réalisés dans l'élevage des prématurés, "la meilleure couveuse reste l'utérus maternel".

On peut ajouter à cette étude rapide la fréquence des réanimations respiratoires dues à l'immaturité des centres nerveux et de l'appareil pulmonaire. Ici les progrès de la réanimation respiratoire se sont avérés très utiles.

Par contre, le syndrome des membranes hyalines est une affection respiratoire, plus fréquente chez les prématurés, sans ressources thérapeutiques dans la plupart des cas, qui s'avère la pourvoyeuse d'un bon nombre de décès néo-nataux.

Ainsi, dans l'état actuel de nos connaissances, le meilleur traitement de la prématurité reste la prévention de l'accouchement avant terme.

Accouchement prématuré.

1) Prophylaxie.

La prévention de la prématurité est difficile car il n'y a pas d'étiologie simple dans la majorité des cas. Celle-ci n'est retrouvée que dans 40 % des cas. Pour les autres cas, des études épidémiologiques et statistiques ont montré que certains facteurs favorisent la survenue prématurée de l'accouchement, et ces facteurs doivent être pris en considération dans leur ensemble et non pas séparément. (de WATTEVILLE, VOLET, BEGUIN). Ce sont les résultats du Congrès de Lille de 1963 sur les aspects socio-médicaux de l'accouchement prématuré.

2) Coefficient du risque d'accouchement prématuré.

En prenant comme base ces facteurs favorisants, PAPIERNIK a mis au point une évaluation chiffrée du risque d'accouchement prématuré, le C.R.A.P., dont le but est de reconnaître au cours des consultations prénatales l'existence de ce risque pour chaque patiente et de le prévenir.

Ces facteurs sont groupés en 5 séries et on y trouve :

* les conditions sociales et économiques, avec le niveau économique, l'âge, le travail

* les antécédents évocateurs de curetage, avortements tardifs ou accouchements prématurés les malformations utérines.

Un maximum de prématurité a été trouvé pour la 4e grossesse par Morin et Mayer (1959), du à des difficultés économiques et alimentaires.

* le mode de vie, et enfin, les causes classiques de prématurité retrouvées par l'interrogatoire ou l'examen clinique.

Chaque facteur retrouvé est coté 1 point et on fait la somme :

- En dessous de 5 points il n'y a pas de danger de prématurité
- CRAP entre 5 et 10 points : il existe un risque potentiel d'accouchement prématuré
- Au dessus de 10 points, il y a un risque certain.

De plus on remarque que si le CRAP est évalué au terme de 7 mois de grossesse, il y a correspondance entre celui-ci et le poids de l'enfant à la naissance.

Un grand pas en avant a déjà été franchi en France par l'établissement de 4 visites prénatales obligatoires, mais cet effort doit être poursuivi.

3) Mécanisme du déclenchement spontané du travail.

Lorsque nous sommes devant une menace d'accouchement prématuré, se pose d'abord la question du mécanisme du déclenchement du travail. Deux théories s'opposent, il s'agit donc plutôt d'hypothèses de travail.

Ce sont la théorie progestéronique soutenue par CSAPO, et à l'opposé, la théorie ocytocinique de l'école de CALDEYRO-BARCIA et ALVAREZ.

a) Théorie progestéronique.

Pour CSAPO l'activité utérine est bloquée pendant la grossesse sous l'action de la progestérone. La chute brutale du taux de cette hormone, en libérant l'activité utérine, déclenche le travail. Il ajoute, en réponse à de nombreuses critiques, que le taux humoral ne montre en rien l'utilisation de l'hormone par l'utérus ; en effet de nombreux travaux montrent que la sécrétion de progestérone persiste en fin de grossesse.

Par ailleurs, il explique que l'effet inhibiteur maximum de la progestérone sur le myomètre se situe au niveau de l'insertion placentaire. Idée reprise par HENDRICKS, qui soutient cette théorie, et pour lui, du fait de la distension utérine en fin de grossesse une partie plus importante du myomètre échappe à cette inhibition.

Pour BENGTSSON, en fin de grossesse il y a modification du métabolisme de la progestérone et la fibre utérine n'est plus sensible à ces nouveaux métabolismes.

b) Théorie ocytocinique.

L'école de Montevideo avec CALDEYRO-BARCIA admet l'action inhibitrice de la progestérone mais seulement jusqu'à la 32e semaine de gestation. Le travail lui, est déclenché par réflexe utéro-hypothalamique. En effet, la distension progressive de l'orifice cervical est à l'origine de ce réflexe utéro-hypothalamique et de la production secondaire d'ocytocine.

De ces deux hypothèses on retient un point commun, constant : la distension utérine qui entraîne l'une ou l'autre réponse ; mais le mécanisme lui-même reste obscur. On comprend alors la nécessité d'un traitement symptomatique, actuellement seul possible, devant cette urgence qu'est la menace d'accouchement prématuré. La

recherche d'une étiologie conduite parallèlement, si elle aboutit (40 % des cas d'après DONNELLY et PAPIERNIK), permet de compléter le traitement de manière plus rationnelle, et ainsi d'enrayer complètement l'activité utérine.

4) Traitements proposés à ce jour.

Jusqu'à ce jour, en cas de déclenchement d'un travail prématuré, étaient employées des drogues réputées utéro-relaxantes.

a) La plus ancienne médication est représentée par les opiacés qui, avec le repos constituaient le traitement de nos prédécesseurs. La morphine n'arrête pas les contractions utérines mais diminue leur fréquence (ESKES, BRUNIQUEL) Par son effet anticholinéstatique elle s'oppose à la dilatation du col et c'est cela son action bénéfique. Mais elle présente un inconvénient majeur, d'être un dépresseur respiratoire sur la mère, mais encore plus sur l'enfant et surtout sur ce prématuré. Son emploi nécessite des doses répétées au cours de la journée, et ceci pour ne retarder dans les meilleurs cas l'accouchement que de quelques jours.

b) Le Dolosal (Péthidine) a été étudié en fonction du stade auquel il est administré (MERGER).

Ainsi, dans les menaces d'accouchement prématuré, administré en perfusion lente, (à la dose de 200 mg/l de serum glucosé en 24 heures), entraîne un espacement, puis l'arrêt des contractions utérines. En début de travail, 100 mg en injection intra musculaire peuvent arrêter le travail, mais il est contre indiqué à ce stade pour les mêmes raisons que la morphine.

Enfin, lorsque le travail est franc, le Dolosal a un effet notable sur la douleur.

c) La papavérine est un alcaloïde présentant une action musculotrope, mais n'arrêtant

pas les contractions utérines.

d) La Spasmalgine est un composé de la morphine, de la papavérine et d'un dérivé atropinique. Or ce dérivé atropinique, par son action sympatholytique favorise la dilatation du col (BRUNIQUEL).

e) D'après MERGER, l'atropine, pour avoir une action d'inhibition sur la contraction utérine, doit être employée à des doses très fortes et les effets secondaires deviennent alors désagréables.

f) Le Buscopan (butyl hyoscine) ainsi que le Palérol (tropenzile) agissent sur les plexus nerveux intraviscéraux, action semblable à celle des ganglioplégiques. Les contractions utérines diminuent mais la dilatation du col est aussi plus rapide du fait de la diminution de la résistance cervico-segmentaire. Donc ici l'effet est dissocié, action favorable sur les contractions utérines, mais résultat défavorable du à la dilatation rapide du col.

MERGER et coll. ont étudié l'action de ces médications antispasmodiques en double aveugle. Plusieurs facteurs sont considérés :

- la dilatation du col : on ne trouve d'action favorable ni en début de travail (de 0 à 3 cm) ni en cours de travail avancé (de 5 à 7 cm).
- les effets selon la dilatation et l'état des membranes : il n'y a pas d'action favorable sur la dilatation ; par contre la rupture des membranes, elle, donne une réponse favorable sur cette dilatation.
- selon les drogues : on n'observe aucune différence et en général pas de modifications notables.

g) D'autres substances plus récentes ont été étudiées en Obstétrique.

Ainsi le Librium (chlordiazépoxyde) employé seul sur des primipares en travail, dont le col était effacé et dilaté à 2 cm, raccourcit notablement la durée du travail (GUILHEM, PONTONNIER ...). Il agit plutôt en régularisant l'activité utérine.

Le Valium (diazepam), dérivé des benzodiazépines comme le Librium, a été étudié par TOULOUSE et MAFFEI sur le travail à terme et sur les menaces d'avortement et d'accouchement prématuré. Avec 6 comprimés de Valium à 5 mg par 24 heures, pendant 4 ou 5 jours, dans 3 cas sur 6 menaces d'avortement les contractions utérines ont été arrêtées.

Arrêt du travail avec grossesse poursuivie pratiquement à terme obtenu dans 2 cas de menace d'accouchement prématuré sur 6 observations étudiées. Il faut noter qu'avec ces deux produits l'action sur le fœtus est nulle.

h) Une autre substance ayant une action inhibitrice sur le muscle utérin est représentée par le β -glycérophosphate de sodium (citée par BRUNIQUEL). Cette substance aurait la propriété d'exciter le centre respiratoire bulbaire, propriété intéressante en cas d'enfant prématuré. Mais l'expérimentation de cette molécule n'aurait pas été suffisamment poussée.

i) Enfin, des travaux récents de BRUNIQUEL et coll., portant sur le nialamide, (IMAO) dans le but de trouver une action beta-mimétique maximale, donnent 68 % à 82 % de succès avec cette drogue.

j) Les anesthésiques ne sont pas utilisés pour l'arrêt du travail, mais leur action sur l'activité utérine a été étudiée sur des femmes en travail à terme (MERGER, VETTER).

L'éther, par ailleurs peu employé, arrête complètement l'activité utérine et l'administration

secondaire d'ocytocine reste inefficace.

Le halothane, beaucoup plus employé présente les mêmes effets mais moins marqués.

Avec les anesthésiques de longue durée, les contractions de l'utérus restent pratiquement inchangées, et l'administration secondaire d'ocytocine est toujours active.

Le thiopental diminue l'intensité des contractions mais l'activité utérine de départ reprend dès l'arrêt de l'administration.

L'hydroxybutyrate de sodium (γ OH) entraîne d'abord une hypertonie passagère, puis le relâchement utérin ; il augmente la sensibilité aux ocytociques.

Ces produits donc, ne peuvent être utilisés pour l'arrêt d'un travail prématuré.

Nous avons vu plus haut que le déclenchement du travail repose sur des théories hormonales ; il semble donc logique que ces hormones aient donné lieu à de nombreuses études de leur efficacité dans l'arrêt d'un travail prématuré.

a) La Progestérone, largement utilisée, semble n'avoir aucune action après le 7^e mois de gestation, même à de fortes doses (POSE et FIELITZ).

La medroxyprogestérone a été étudiée par BRENNER et HENDRICKS en double aveugle sur 200 femmes enceintes, hospitalisées entre la 36^e et la 38^e semaine de gestation pour des raisons diverses. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité.

b) La Relaxine est également une hormone, découverte dans le corps jaune et dans le serum

de la femme enceinte. Cette hormone, comme l'indique son nom, a un effet relaxant sur le myomètre pendant et en dehors de la grossesse ; ce qui a amené BRET et coll. à l'étudier dans 31 cas de menaces d'accouchement prématuré et dans 19 cas d'avortements spontanés. Les résultats montrent une action favorable sur la grossesse dans 68 % des cas si le travail est seulement débutant.

c) Les Oestrogènes, ainsi que le montre CRAICIANU, favorisent les contractions utérines et les régularise ; cette hormone a une action essentiellement du type acétylcholinergique, il nous faut donc une action du type adrénérgique pour s'opposer à ses effets. L'Adrénaline s'avère la seule drogue susceptible de stopper l'activité utérine.

CALDEYRO-BARCIA au Congrès de Montréal en 1958 donne le compte-rendu d'une étude, avec l'enregistrement des pressions par tocographie interne, sur l'action de l'adrénaline en perfusion intraveineuse.

Il y a en effet diminution de l'intensité, de la fréquence des contractions utérines et abaissement du tonus de base. Mais l'activité de l'utérus reprend dès l'arrêt de la perfusion, les contractions pouvant même être plus intenses qu'auparavant. Si la perfusion est discontinuée il y a un effet de rebond. Son inconvénient majeur est dû à l'importance des effets cardio-vasculaires. Les mêmes résultats ont été obtenus par POSE, CIBILS & ZUSPAN, STROUP.

Par contre, la perfusion de noradrénaline augmente la fréquence des contractions utérines, l'intensité et le tonus de base restant inchangés.

L'étude des catécholamines a montré que l'action relaxante sur l'utérus de l'adrénaline

est un effet béta-sympathomimétique. Certains sympathomimétiques de synthèse sont supposés agir sur les récepteurs beta électivement ; ce sont les vasodilatateurs de synthèse, dont l'Isoxsuprine fait partie.

III. L'ISOXSUPRINE

- 3 -

Historique.

En 1956, MOED et VAN DIJK ont synthétisé à partir de l'adrénaline une substance béta-sympathomimétique, qui par les modifications de structure de l'adrénaline ne présente plus d'effet alpha-mimétique, notamment l'hypertension, et qui présente en plus de l'adrénaline une propriété papavérinique non spécifique : c'est l'Isoxsuprine.

Dès l'apparition du produit un certain nombre d'auteurs ont étudié in vivo et in vitro les propriétés générales de l'Isoxsuprine (BRUCKE, HERTTING, LINDNER, LOUDON, KAINDL, LISH & DUNGAN) et déjà en 1956 BRUCKE fait remarquer que l'isoxsuprine avait sur l'utérus une action antagoniste à celle de l'acétylcholine. LISH a montré par la suite que de toutes les fibres musculaires lisses non vasculaires, l'action myorelaxante la plus nette est retrouvée au niveau du muscle utérin.

L'Isoxsuprine a été utilisée en obstétrique tout d'abord par EZES, dès 1960, dans les néphropathies du dernier trimestre de la grossesse.

A la suite des travaux de LISH & DUNGAN montrant son action importante sur la fibre utérine, des études ont été faites dans les dysménorrhées par RATOWSKI & PADERNACHT, VOULGARIS, puis dans les menaces d'accouchement prématuré.

La première statistique, et la plus importante,

est celle de BISHOP & WOUTERSZ de 1961 qui obtiennent 82 % de succès sur 10 femmes en travail à terme et 120 patientes présentant un travail prématuré, le produit étant administré per os, par voie intramusculaire et en perfusion intraveineuse, à des doses allant de 10 mg à 80 mg. Mais ils concluent que c'est cette dernière voie d'administration qui s'avère la plus efficace. Leurs résultats se détaillent ainsi :

- 82 % de fois le travail a été arrêté pour au moins 24 heures,
- seulement la moitié, 40 % des femmes ont mené par la suite leur grossesse jusqu'à terme.

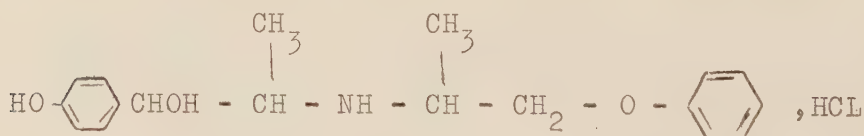
Puis, ils publient la même année les résultats sur 156 cas traités avec 62 % de délais supérieurs à 7 jours et 25 % d'échecs complets.

Pharmacologie.

- En résumé, l'Isoxsuprine est une substance :
- beta sympathomimétique spécifique
 - spasmolytique non spécifique (papavérinique)
 - alpha sympatholytique minime, sans blocage sympathique dans l'aire splanchnique, laissant intact le mécanisme compensateur normalement régulateur de la pression sanguine.

Cette substance est active par toutes les voies d'administration.

Sa formule est la suivante :
(méthyl-1 phénoxy-2 éthylamino)-2(hydroxy-4 phényl)-1 propanol, acide chlorhydrique.



a) Nous avons vu que ce sont BRUCKE puis LISH qui ont démontré l'action prépondérante de l'isoxsuprine sur l'utérus.

b) Parmi les autres fibres musculaires lisses non vasculaires la fibre intestinale est la moins sensible à ce produit ; l'effet obtenu est moyen sur les fibres musculaires bronchiques, sur les uretères.

Un effet myorelaxant important est obtenu également au niveau de la vésicule biliaire.

c) Sur le coeur, l'isoxsuprine augmente la fréquence cardiaque, mais la tachycardie n'est importante que si le produit est administré par voie intraveineuse.

d) Au niveau du système vasculaire, en injection intramusculaire ou intraveineuse, il se produit une augmentation du débit sanguin, et une vasodilatation aussi bien des vaisseaux sains que des vaisseaux malades (KAINDL, HERTTING & LOUDON).

e) Chez l'homme on n'a jamais retrouvé encore une augmentation de l'irrigation sanguine du rein. Aucun effet n'a été reconnu sur le rein dans les conditions thérapeutiques habituelles.

f) par contre, sur le système nerveux de l'homme les études ont montré une amélioration de la vascularisation cérébrale avec augmentation du calibre des vaisseaux.

g) L'isoxsuprine étant un vaso-dilatateur, le métabolisme des glucides a été bien étudié, sans qu'on puisse noter de modifications sensibles.

L'étude de la toxicité fait partie également des travaux de KAINDL et coll. Elle s'avère nulle aux doses habituelles utilisées en thérapeutique. La toxicité chronique obtenue avec des doses nettement supérieures sur les animaux de laboratoire ne produit aucun effet notable sur leur développement.

Que devient l'isoxsuprine dans l'organisme ?

Injectée en sous-cutané ou administrée per os, le médicament atteint un taux sanguin maximum après 1 heure et le taux reste constant pendant 3 heures. L'élimination est lente et se fait par le rein. Les taux tissulaires ne sont pas inférieurs aux taux sanguins.

Mécanisme d'action sur l'utérus.

Un premier compte-rendu donné par Thomas SPAIN montrait que sur l'utérus l'isoxsuprine agit par 3 grands mécanismes, déjà énoncés :

- relâchement du muscle par action sur les beta récepteurs,
- par action directe mais non spécifique sur les cellules, action semblable à la papavérine,
- enfin, par blocage de l'action adrénérgique, mais minime (par activation des récepteurs alpha).

Plus récemment STANDER a démontré ces mécanismes d'action grâce à un nouveau produit bêta bloquant.

Expérimentant in vitro sur des bandelettes de muscle utérin, prélevé lors d'opérations césariennes, STANDER a fait agir d'abord sur celles ci le M.J.1999 (chlorhydrate d'isopropylamino-hydroxy éthyl méthane sulfonamide), bloquant ainsi les récepteurs beta. Puis les fibres utérines sont mises en contact avec (Isuprel) l'isoprotérénol, corps typiquement beta mimétique, mais on n'observe plus de réponse, les fibres utérines continuent de se contracter.

Par contre, si l'on fait agir à la place de l'Isuprel notre molécule, l'isoxsuprine, la fibre utérine subit l'action relaxante de celle-ci. Cette expérience montre l'existence d'un mécanisme d'action autre que par l'intermédiaire des bêta récepteurs.

Utilisation de l'isoxsuprine.

1) Après BISHOP & WOUTERSZ d'autres auteurs ont utilisé l'isoxsuprine plus largement.

2) HENDRICKS, après une première étude sur 13 cas en 1961, où il obtient 9 fois un délai supérieur à 11 jours, publie en 1964 une mise au point sur l'isoxsuprine avec le principe de la méthode d'étude par perfusion intraveineuse.

Il décrit également les effets observés en pratique sur les autres appareils, ainsi que les indications et les contr-indications de son utilisation.

3) ALVAREZ-BRAVO et coll. montrent la nécessité d'une dose suffisante au départ et pour eux des doses faibles inférieures à 100 mcg/ mn n'ont pas d'action même en perfusion prolongée. On ne doit pas non plus dépasser des doses de 400 à 500 mcg/mn, quantité avoisinant la dose idéale.

4) D'autres résultats sont publiés en 1962 en France par MAGNIN, BERNEX et FISCHER, dont l'étude porte sur 40 cas de menaces d'avortement traités par 20 mg d'isoxsuprine par 24 heures en intramusculaire. Ils concluent par l'équivalence d'efficacité des voies intramusculaire et intraveineuse, mais bien sûr les indications au départ sont différentes.

5) Par contre, BRISCOE (1966) et MATHEWS (1967) étudiant l'un et l'autre l'isoxsuprine par voie orale en double aveugle, à la dose de 40 mg/24 heures pour le premier et de 120 mg/24 heures pour le deuxième, n'ont pas pu montrer des différences significatives entre le groupe traité par le médicament actif et le groupe traité par placebo.

6) RUFFIEUX (1966) et ERIKSSON & WIKVIST (1965) ont étudié l'action du Duvadilan comme

régulateur d'un travail anarchique et concluent à l'efficacité du médicament dans cette circonstance également.

7) Une étude récente faite à Lyon par RENAUD, GANDAR, VETTER, a montré sur 29 cas en utilisant la méthode de travail préconisée par HENDRICKS, l'efficacité du produit. Ils obtiennent 55 % de grossesses menées à terme ; 72,5 % de délais obtenus sont supérieurs à 15 jours. Dans 25 cas (86 %) les nouveaux nés ont été d'un élevage facile, 21 parmi eux pesaient à la naissance plus de 2500 grammes.

8) Deux études publiées en 1968 sont à signaler.

Celle de HARTEMANN, LANDES et BRUNEL de Nancy, sur 21 patientes en travail prématuré, employant également la méthode décrite par HENDRICKS. Dans 6 cas sur ces, 21, le délai obtenu jusqu'à l'accouchement a été supérieur à 7 jours.

L'étude de RASCLE James, portant sur 13 observations, qui préfère une méthode plus progressive d'administration et des doses moins fortes, mais continuant la perfusion pendant 48 à 72 heures. Cet auteur signale 4 échecs complets, avec accouchement dans les 27 premières heures. Pour lui également, le Duvadilan représente une médication très efficace et totalement dépourvue de danger maternel et foetal.

IV. ETUDE CLINIQUE DE 100 OBSERVATIONS REU-
NIES DANS LE SERVICE DE LA MATERNITE DE
L'HOPITAL LARIBOISIERE

-:-

Notre étude porte sur 100 cas de menaces d'accouchement prématuré. Ont été retenues pour cette étude les femmes se présentant dans le service au cours de leur grossesse pour l'apparition intempestive de contractions utérines. Ces femmes ont été hospitalisées et traitées par l'isoxsuprine. Ainsi ont été réunies dans la période allant de février 1969 à décembre 1970, 100 observations.

Répartition des cas.

La menace d'accouchement est survenue à différents stades de la grossesse :

- au cours du deuxième trimestre :

6 femmes ont été hospitalisées pendant leur 6e mois

1 femme au 5e mois.

D'après la définition légale, il s'agit d'avortements, mais dans les 6 premiers cas nous nous trouvons déjà très près de la limite du 180e jour de viabilité, il s'agissait donc d'un même risque.

- au cours du troisième trimestre :

- au 7e mois : 35 femmes traitées (35 %)

- au 8e mois : 40 (40 %)

- début du 9e : 18 cas (18 %)

Au total 100 cas.

Le groupe était formé de 61 multipares et de

39 primipares.

L'âge des patientes oscillait entre 18 ans et 42 ans et se répartissait ainsi :

18 à 20 ans	: 19 cas (19 %)
21 à 25	: 43 (43 %)
26 à 30 ans	: 20 (20 %)
31 à 35 ans	: 5 (5 %)
36 à 42 ans	: 13 (13 %)

L'interrogatoire apprend que dans un certain nombre de cas il existait dans les antécédents la notion d'avortements spontanés ou d'accouchements prématurés

- 12 patientes avaient déjà présenté 1 ou 2 avortements spontanés
- 1 seule dénombrait un chiffre supérieur d'avortement
- 16 femmes avaient accouché prématurément 1 fois
- 10 femmes ont présenté plusieurs accouchements prématurés au cours de leur vie génitale antérieure.

Au total dans 38 % des cas il existait un antécédent pouvant faire craindre un nouvel incident au cours de la grossesse actuelle.

Méthode d'étude.

A l'entrée dans le service, un examen minutieux de la parturiente permettait une évaluation approximative de l'importance de la menace d'accouchement. Cet examen appréciait l'activité utérine, l'état du col utérin et des membranes de l'oeuf. Dans notre série toutes les éventualités sont rencontrées : contractions régulières et irrégulières, plus ou moins intenses, un col peu ou très modifié, et même quelques cas de rupture des membranes. Le tableau ci-dessous résume ces données.

Tableau des signes et symptômes.

Contractions utérines régulières	17 %
Contractions utérines irrégulières	83 %
Col non perméable	59 %
Col perméable	41 %
Col non effacé	87 %
Col effacé	13 %
Membranes intactes	92 %
Rupture des membranes avant et au cours du traitement	8 %

Suivant l'importance de cette menace 3 stades ont été individualisés et les patientes recevaient l'isoxsuprine sous l'une de ses trois formes d'administration.

a) Stade I.

Pour une menace d'accouchement prématuré très sérieuse, avec activité utérine importante, des contractions survenant toutes les 20 minutes ou moins et de durée supérieure à 30 secondes, des modifications du col nettes, et menace survenant tôt au cours de la gestation, la perfusion intra-veineuse d'isoxsuprine a été employée.

Une perfusion de 500 cc de serum glucosé isotonique contenant 40 mg d'isoxsuprine (4 ampoules) et 1 ampoule de Hept-a-myl pour maintenir la tension artérielle, était réglée à un débit de 10 à 15 gouttes par minute de manière à passer en 12 heures. Toutefois, si au cours des examens successifs de surveillance, l'activité utérine ne diminuait pas, le débit de la perfusion était augmenté. Ainsi dans 4 cas la dose a été doublée pour les 12 premières heures.

Quelques variations dans la dose administrée ont été notées au cours de cette étude ; en effet au début des doses plus faibles, de 30 mg par perfusion étaient employées ; à l'opposé la dose

la plus forte a été de 60 mg pour les 12 premières heures. Après la période critique la voie intramusculaire, puis la voie buccale prenaient le relai.

La surveillance était stricte pendant toute la durée de la perfusion avec prise répétée de la tension artérielle et des bruits du coeur foetal. Avec les deux autres voies d'administration la surveillance de la tension artérielle était quotidienne.

71 femmes présentant des menaces sévères d'accouchement prématuré ont été traitées ainsi.

b) Stade II.

Les menaces moins importantes avec des contractions utérines plus faibles et espacées de plus de 20 minutes, ayant entraîné seulement un raccourcissement du col sans dilatation, ont reçu le produit en injection intramusculaire.

Les doses employées sont de l'ordre de 40 à 60 mg pour 24 heures en injections régulièrement espacées.

La tension artérielle et les bruits du coeur foetal étaient surveillés également.

23 femmes ont bénéficié de cette forme d'administration.

c) Stade III.

La voie orale à la dose de 40 à 60 mg d'isoxsuprine par 24 heures, était utilisée lorsque la parturiente était vue en tout début de travail avec une activité utérine modérée et à l'examen le col raccourci d'au moins 50 % de sa longueur.

On compte 6 observations.

Il est à noter que toutes les patientes étaient hospitalisées, ce qui permettait un repos strict au lit pendant au moins la phase aiguë de la menace, et une surveillance constante.

D'autres médications ont été associées au traitement symptomatique. La Progestérone Retard a été employée dans tous les cas, quel que soit l'âge de la grossesse auquel est survenu l'accident.

Lorsque des dosages hormonaux montraient un déficit en oestrogènes, celui-ci était compensé.

Lorsque une étiologie était diagnostiquée, le traitement étiologique était immédiatement instauré.

Résultats.

A. Résultats globaux.

Quels sont les résultats obtenus avec notre méthode ? Les résultats ont été classés en 4 catégories :

- 1) +++ : très bons, lorsqu'on pouvait réunir :
 - tolérance parfaite au médicament
 - arrêt net du travail
 - délai gagné jusqu'à l'accouchement d'au moins 1 mois, ou accouchement à une date normale (à terme)
 - nouveau-né en bon état.
- 2) ++ : bons lorsqu'un critère parmi les précédents est incomplètement rempli
- 3) + : médiocre lorsqu'un critère est totalement absent.
- 4) 0 : mauvais résultat lorsqu'il n'y a aucune action du traitement.

En fait on considère comme résultats favorables les paragraphes 1 et 2, et défavorables les 3 et 4.

Nous allons voir d'abord les résultats globaux.

Pour la totalité de l'étude :
60 cas favorables et 40 cas défavorables, c'est-à-dire respectivement 60 % et 40 %.

Mais l'isoxsuprine a été administrée sous ses trois formes et les résultats sont ainsi répartis :

- pour la voie intraveineuse : 39 cas favorables
54 %
32 cas défavorables 45,5 %
- pour la voie intramusculaire :
17 bons résultats
75 %
6 mauvais cas 25%
- per os
4 résultats favorables 67 %
2 résultats défavorables 33 %.

Tableau récapitulatif des résultats globaux.

	+++	++	+	0	favo- rable	défa- vora- ble	TO- TAL
perfu- sion Stade I	26	13	14	18	39 54,5%	32 45,5%	71 100 %
Intra- muscu- laire Stade II	10	7	2	4	17 75 %	6 25 %	23 100 %
per os stade III	2	2	2	0	4 67 %	2 33 %	6 100 %

B. Détail des résultats.

En fait, plus que les résultats globaux il est intéressant de voir en détail les deux données dont dépend en pratique le succès ou l'échec, c'est-à-dire l'état de l'enfant à la naissance et le délai gagné grâce au traitement.

1) en fonction de la voie d'administration.

a) La perfusion intraveineuse était employée au stade I, c'est à dire en cas de menace d'accouchement prématuré très sévère : contractions utérines survenant toutes les 20 minutes au moins et durant plus de 30 secondes, col raccourci et parfois dilaté.

Action sur l'activité utérine et l'état du col.

Stade I		nombre de cas	succès	échecs
Contrac- tions uté- rines	fréquence = 20 mn	55	34 62 %	21 38 %
	fréquence < 20 mn	16	5 33 %	11 67 %
Col	longueur ≤ 50 %	51	28 56 %	23 44 %
	dilatation	33	14 42,4 %	19 57,6 %

Action sur l'état de l'enfant à la naissance.

Nous avons obtenu 39 succès avec la voie intraveineuse.

39 enfants sont nés et parmi eux 4 enfants avaient un poids de naissance inférieur à 2500 grammes.

Dans l'observation n° 40, poids de l'enfant 2260 grammes, il s'agissait d'une menace survenant à 5 mois de grossesse chez une femme présentant des antécédents très lourds avec 3 accouchements entre 6 et 7 mois et demi et 1 avortement spontané tardif à 5 mois.

Les observations n° 34 et 56 montrent une reprise du travail après le premier traitement et réagissant moins bien la deuxième fois. Les enfants pesaient 1940 et 2300 grammes.

Le 4e enfant pesait 2400 grammes (n° 70). Par ailleurs on note dans 3 cas des poids dépassant à peine 2500 grammes. Aucun enfant n'est décédé.

Ainsi, si l'on considère le critère de poids dans 90 % des cas nous avons eu des enfants pesant plus de 2500 grammes, ce sont donc des succès aussi bien quant à l'état des enfants qu'à l'action du traitement.

Parmi les 32 cas médiocres et mauvais, 33 enfants sont nés (une grossesse gemellaire) ; 9 enfants présentaient un poids satisfaisant, supérieur à 2500 g. à la naissance. Ce qui donne une proportion de 26,5 % de bons résultats malgré l'échec du traitement.

24 enfants pesaient moins de 2500 grammes : seulement 3 fois le poids était inférieur à 1500 grammes, et 11 enfants de poids allant de 1500 à 2000 g. Parmi ces 24 enfants 7 sont décédés, dont l'un mort-né après hématome rétro-placentaire.

On résume ces résultats dans un tableau donnant le poids des enfants en fonction du délai de temps gagné.

Poids délais	< 1500	1500 à 2000	2000 à 2500	> 2500	Total
< 48 heures	2	6	5	5	18 25 %
48 heures à 7 jours	0	1	1	2	4 5,6 %
7 jours à 1 mois	1	6	4	14	25 34,7 %
> 1 mois	0	0	3	22	25 34,7 %
Total	3	13	13	43	72 100 %

b) Des contractions espacées de plus de 20 minutes, plus fugaces, un col raccourci mais rarement perméable, définissent le stade II où le Duvadilan a été administré en injections intramusculaires.

Action sur l'activité utérine et l'état du col.

Les contractions utérines ont été arrêtées dans la plupart des cas.

- seulement espacement sans arrêt total dans 2 cas sur les 23 traités : 8,7 %
- aucune action sur les contractions dans 4 cas, 17,4 %

Stade II	nombre de cas	succès	échecs
Longueur ≤ 50 %	16	11 70 %	5 30 %
Col dilatation ou perméa- bilité	11	7 63,5 %	4 36,5 %

Action sur l'état de l'enfant à la naissance.

Avec la voie intramusculaire nous avons obtenu 17 bons résultats ; 18 enfants sont nés et 1 seul présentait à la naissance un poids insuffisant, à 1570 grammes. On remarque dans ce cas une insuffisance hormonale très sévère. Pour la grossesse gemellaire le résultat a été très satisfaisant, les enfants pesaient 2500 et 2350 grammes.

Parmi les 6 cas défavorables, avec la naissance de 7 enfants, 4 fois les 2000 grammes n'étaient pas atteints, dont 2 jumeaux ; les 3 autres enfants avaient un poids supérieur à 2500 grammes.

1 enfant, pesant 1500 grammes est décédé dans ce groupe.

Le tableau ci-dessous nous donne le poids des enfants à la naissance en fonction du délai gagné jusqu'à l'accouchement.

poids délai	< à 1500	1500 à 2000	2000 à 2500	> à 2500	Total
< 48 heures	1	0	0	2	3 12 %
48 heures à 7 jours	0	1	0	2	3 12 %
7 jours à 1 mois	0	0	2	6	8 32 %
> 1 mois	0	1	2	8	11 44 %
	1	2	4	18	25 100 %

- c) Le Stade III traité par voie orale réunit :
- une activité utérine modérée, avec des contractions rares au cours de la journée et irrégulières.
 - le col est raccourci et souvent d'au moins 50 % de sa longueur ; le plus souvent il n'est pas perméable.

Action sur l'activité utérine et sur l'état du col.

Stade III		nombre de cas	succès	échecs
Col	Longueur ≤ 50 %	4	2 50 %	2 50 %
	perméa- bilité	1	0	1 100 %

Action sur l'état de l'enfant à la naissance.

La voie buccale a donné 4 bons résultats, également quant au poids des enfants, car aucun parmi ces 4 ~~nouveaux~~-nés n'était en-dessous de 2500 grammes.

Dans les deux cas où le traitement per os n'a pas été couronné de succès, les enfants avaient pour poids de naissance 1820 g et 2750 grammes.

Tableau ci-dessous : poids des enfants en fonction du délai jusqu'à l'accouchement avec la voie orale.

Poids Délai	<1500	1500 à 2000	2000 à 2500	>2500	Total
< 48 heures	0	0	0	0	0
48 heures à 7 jours	0	0	0	1	1 16,6 %
7 jours à 1 mois	0	0	0	1	1 16,6 %
> 1 mois	0	1	0	3	4 66,6 %
Total	0	1 16,6 %	0	5 83,4 %	6 100 %

2) Résultats en fonction du délai gagné.

a) délai gagné jusqu'à l'accouchement.

Ce délai décide en grande partie du résultat final ; on considère comme échec un délai ne dépassant pas 48 heures et on retrouve 20 cas parmi nos 100 observations (20 %).

Les succès correspondent à un gain supérieur à 7 jours entre la menace et l'accouchement. 72 femmes ont dépassé ce cap de 7 jours (72 %).

Enfin, un gain de temps entre 48 heures et 7 jours est considéré comme succès relatif. 8 femmes sont dans ce cas parmi nos 100 patientes. (8 %).

Mais le délai de temps gagné ne donne pas la date de l'accouchement par rapport au terme théorique, et celle-ci est peut-être plus intéressante.

- aucun accouchement n'a eu lieu avant le 7e mois de la grossesse.

- au cours de ce 7e mois : 13 femmes ont accouché. Parmi ces grands prématurés 8 enfants sont décédés : c'est la totalité des décès ; 7,7 % des enfants nés.
- au cours du 8e mois 26 accouchements ont eu lieu (26 %).
- Pendant le dernier mois de gestation 61 femmes ont accouché (61 %).

b) D'autre part il est très intéressant de considérer les résultats obtenus en fonction de l'âge de la grossesse auquel survient la menace d'accouchement prématuré.

1) 7 menaces d'avortement ont eu lieu au cours du 2e trimestre de la grossesse. On obtient après traitement un gain de temps allant de 38 à 145 jours.

- pour 2 enfants le poids de naissance ne dépassait pas 2000 grammes, mais il s'agissait dans les deux cas de menaces doubles au cours de la grossesse, et malgré le gain de temps satisfaisant obtenu grâce au traitement, l'accouchement a eu lieu au cours du 7e mois.
- 2 autres enfants pesaient entre 2000 et 2500 grammes,
- 3 enfants dépassaient les 2500 grammes.

Au total : 0 échecs pour ces 7 menaces d'avortement.

2) 35 menaces d'accouchement prématuré surviennent au cours du 7e mois. Parmi celles-ci :

- dans 6 cas un délai de seulement quelques heures jusqu'à l'accouchement a été obtenu. Si l'on en rapproche le poids des enfants, on trouve pour un seul un poids supérieur à 2000 grammes, d'ailleurs seul enfant de ce groupe qui ne soit pas décédé.
- les autres accouchements ont été reculés avec un délai allant de 7 jours à 81 jours. Dans ce groupe 5 enfants avaient un poids inférieur à 2000 grammes ; un enfant est décédé. Des poids

de plus de 2000 grammes ont été enregistrés pour les 26 autres nouveaux-nés.

3) Au cours du 8e mois, 40 menaces d'accouchement prématurés ont bénéficié du traitement par le Duvadilane : dans 9 cas le traitement n'a pas été efficace et l'accouchement a eu lieu dans les 48 premières heures ; 3 fois gain de temps entre 48 heures et 7 jours ; 28 accouchements sont survenus entre le 9e et le 62e jour.

Pour les 9 échecs 10 enfants sont nés :

- 2 jumeaux qui pesaient 1300 et 1600 grammes ;
- 2 enfants dont les poids étaient de 1750 et 1500 grammes, ce deuxième enfant est décédé.
- 2 autres enfants avaient un poids supérieur à 2000 grammes.
- 4 enfants pour lesquels le poids de naissance était très satisfaisant, au dessus de 2500 grammes, et ceci malgré le court délai gagné.

Pour les délais supérieurs à 48 heures on note seulement 2 enfants où les 2000 grammes n'ont pas été atteints.

4) Les derniers 18 cas ont été vus au cours des 15 premiers jours du 9e mois. Dans 5 cas le travail a continué normalement et les accouchements ont eu lieu dans les 15 premières heures. Dans 5 cas le délai de temps gagné a été supérieur à 20 jours, avec 2 accouchements ayant dépassé même le terme théorique de quelques jours, mais les nouveaux nés ne présentaient aucun signe de post maturité.

Les autres femmes ont accouché dans les 10 jours après le début du traitement. Toutefois, même dans ce groupe 2 enfants présentaient un poids de naissance inférieur à 2500 grammes. L'un d'entre eux était mort-né après hématome rétro placentaire. Le deuxième enfant, pesant 2450 grammes, est né au terme théorique de 8 mois après une perfusion de 9 heures où le Duvadilane a joué un rôle régulateur.

On peut dresser le tableau des résultats d'après le délai obtenu.

(échec : délai inférieur à 48 heures, succès relatif : 48 heures à 7 jours, succès : 8 jours à l'accouchement).

terme menace	échecs	succès relatifs	succès	total
avant 6 mois	0	0	7 100 %	7
7e mois	6 17 %	1 3 %	28 80 %	35
8e mois	9 22,5 %	3 7,5 %	28 70 %	40
15 premiers jours du 9e	5 27,7 %	5 27,7 %	8 44,4 %	18

Ces résultats concordent avec ceux obtenus par CHEYNIER dans son travail de la Maternité Fernand-Lamaze au cours de l'année 1968.

3) Facteurs particuliers à considérer.

a) Récidives

Parmi les 100 femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré, un certain nombre après une première accalmie, ont présenté de nouveau un début de travail prématuré. 16 patientes ont présenté ce deuxième accident, celui ci survenant aussi bien au cours de la même hospitalisation qu'après la sortie de l'hôpital.

8 fois la deuxième menace a bien regressé sous DUvadilan et le résultat a été considéré comme favorable.

Les 8 autres observations montrent une moins bonne réponse au traitement lors du nouvel accident avec accouchement dans des délais rapprochés.

On peut conclure qu'une nouvelle et à plus forte raison une 3e menace réagissent moins bien au traitement : 50 % de cas favorables après la 2e menace contre 60 % de cas favorables à la première. Dans notre étude nous n'avons aucun cas de triple menace.

b) Associations pathologiques.

Devant toute menace d'accouchement prématuré se pose la question de l'étiologie et les investigations nécessaires mises en route en même temps que le traitement par l'isoxsuprine.

Parmi nos 100 observations quelques causes locales ont été retrouvées :

- utérus cordiforme dans 3 cas (n° 13, 23, 39).
Le traitement par le Duvadilan a été très efficace dans les deux premiers cas et a joué le rôle de régulateur dans le troisième cas.
- la révision utérine a montré dans l'observation n° 40 un utérus peu développé cadrant bien avec les antécédents de cette multipare ; ici aussi un succès complet a été obtenu.
- utérus bicorne reconnu également lors de la révision utérine dans l'observation n° 45. Le résultat a été défavorable, mais cette parturiente est une neuvième geste ayant présenté 6 avortements tardifs et 2 accouchements à 6 mois 1/2 et 7 mois 1/2.
- 3 grossesses gemellaires ont été traitées dans le service (n° 30, 74, 87) ; seulement dans le troisième cas un délai suffisant a été gagné.
- une autre cause locale, la béance isthmique, a été soupçonnée devant plusieurs femmes présentant des antécédents d'avortements et d'accouchements prématurés.

Dans 2 cas le diagnostic porté lors d'une grossesse antérieure ou au début de celle-ci a conduit à un traitement plus spécifique qui est le cerclage du col.

Dans l'observation n° 19, chez cette femme ayant présenté un avortement à 5 mois 1/2, un cerclage a été pratiqué au terme de 2 mois de cette grossesse. Toutefois, la menace d'accouchement prématuré s'est déclarée à 6 mois 1/4, les dosages hormonaux étant normaux.

Quelques autres observations font penser à une béance isthmique. Ce travail prématuré réagit bien à notre traitement.

Des causes générales, le plus souvent infectieuses, ont été mises en évidence.

- 4 fois des infections urinaires importantes avec culot urinaire positif, montrant la présence d'un colibacille ou de Protéus, ont été traitées (n° 35, 50, 52, 69). La poursuite des grossesses grâce aux deux traitements associés a été très favorable dans 3 cas sur les 4.
- Nous savons l'importance dans les menaces d'accouchement prématuré des infections vaginales, notamment des mycoses. Parmi nos patientes 6 présentaient une infection à Trichomonas et 2 à Candida Albicans.
- Dans l'observation n° 41, il s'agit d'une femme adressée par son médecin traitant, à 8 mois de gestation, pour un épisode infectieux avec désordres hépato-rénaux et un déclenchement de travail prématuré. Le Duvadilan n'a eu aucune action dans ce cas. L'exploration de cet épisode infectieux grave n'a pu être faite car la patiente a quitté l'hôpital aussitôt.

Les désordres hormonaux n'ont pas été recherché systématiquement chez toutes les femmes hospitalisées. Des dosages hormonaux pratiqués dans 25 cas (25 %), se sont avérés anormaux ou subnormaux seulement dans 10 cas ; ceux-ci ont pu bénéficier d'un traitement hormonal complémentaire.

Les recherches médico-sociales n'ont pas été faites ; dans la clientèle de la Maternité de

l'hôpital Lariboisière, les résultats auraient pu être significatifs.

c) Rupture des membranes.

Depuis la synthèse de l'isoxsuprine les auteurs ont remarqué, que dans deux circonstances l'action sur l'activité utérine est nettement insuffisante ; ce sont :

- la rupture des membranes
 - les modifications trop marquées du col.
- Nous allons donner ici nos résultats.

A 4 reprises (N° 26, 30, 57, 73) des parturientes vues après une rupture intempestive de la poche des eaux ont été mises sous perfusion de Duvadilan, étant donné l'âge de la grossesse. Ces 4 essais se sont soldés par des échecs.

Dans 4 autres cas la rupture des membranes est intervenue au cours de traitement par l'isoxsuprine ; et même si les contractions utérines avaient été stoppées par le Duvadilan, le travail reprenait dès la rupture des membranes (n° 36, 37, 54, 65). On peut détailler quelques unes de ces observations.

1) Observation n° 54, Madame P.. Michèle 21 ans.

On note dans ses antécédents une grossesse menée jusqu'à 8 mois 1/2, avec la naissance d'un enfant de 2700 grammes.

Actuellement la date des dernières règles est incertaine, se situent vers la fin du mois de juin 1970.

Cette femme est hospitalisée le 27.12.1970 pour perte de liquide amniotique, donc suspicion de rupture des membranes.

A l'examen : la hauteur utérine est à 25

cm. et les bruits du coeur foetal bien perçus. On pense qu'il s'agit en effet d'une grossesse de 6 mois.

Au toucher vaginal, le col est encore épais, dilaté à 3 cm. Il n'y a pas d'écoulement de liquide, mais on ne sent pas la poche des eaux.

En raison de l'âge de la grossesse on décide de mettre sous perfusion de Duvalidan, mais malgré le débit croissant de cette perfusion, le travail se poursuit ; on arrête la perfusion après 3 heures.

L'accouchement se poursuit donnant naissance à une fille vivante de 1650 grammes, qui décède le lendemain.

2) Observation n° 65. Madame A... Simone.
38 ans,

ayant déjà présenté un accouchement au terme de 8 mois et un avortement.

Cette patiente est hospitalisée à 6 mois 1/2 de grossesse pour bilan, car il existe un excès de hauteur utérine, 29 cm. au terme de 6 mois 1/2.

3 jours après son entrée à l'hôpital apparaissent quelques contractions utérines pas encore régulières mais fréquentes, avec raccourcissement du col utérin ; on met en route une perfusion de Duvalidan. Peu de temps après le début de la perfusion intervient la rupture des membranes de l'oeuf et l'accouchement se termine rapidement avec la naissance d'un enfant prématuré qui pèse 1540 grammes et qui décède au bout de 48 heures.

De ces deux observations il ressort que lorsque les membranes sont rompues le Duvadilan n'a plus d'action sur l'activité utérine et le tra-

vail se poursuit normalement ; ceci est vrai que la rupture intervienne avant tout traitement ou après action bénéfique première du Duvalidan.

On peut en rapprocher les cas où le col est complètement effacé et dilaté. Dans 22 cas le col était effacé et dilaté au maximum à 3 cm ; les 4 cm de dilatation n'ont jamais été dépassés, dilatation au delà de laquelle l'efficacité du produit est nulle. C'est la "point of no return" de HENDRICKS.

Après traitement seulement 6 observations ont montré une regression des signes avec poursuite notable de la grossesse.

Il faut noter que dans 5 cas parmi les 22, les modifications du col sont survenues à la deuxième menace.

Quelques observations détaillées.

Il est intéressant de reprendre l'étude de quelques dossiers des échecs, des succès nets, et de quelques cas particuliers de ce travail sur l'isoxsuprine.

a) Les échecs.

1) Observation n° 11. Madame D... Roberte 20 ans.

Il s'agit d'une seconde geste, ayant eu un accouchement au terme de 7 mois, le nouveau né étant bien portant et pesant 2130 grammes.

Actuellement : dernières règles normales le 27.12.1968, accouchement prévu pour le 10.10. 1969.

La malade est hospitalisée une première fois à 4 mois $2/3$ pour des douleurs pelviennes s'ar-

rêtant spontanément.

Le déclenchement du travail prématuré se déclare à 7 mois $1/3$, avec des contractions régulières et espacées de 20 minutes environ.

A l'examen : hauteur utérine à 29 cm.

les bruits du coeur sont bons
au toucher vaginal le col est
encore épais, largement perméable à 2 doigts.

La perfusion de Duvalidan de 40 mg. est mise en route. Il n'y a pas d'arrêt de l'activité utérine, au contraire les contractions sont plus rapprochées toutes les 4 minutes, et plus intenses. L'accouchement a lieu après 12 heures de perfusion au terme de 7 mois $1/3$ et le nouveau né pesait 2160 grammes ; l'APGAR est à 10.

Ici des investigations au niveau du col et de l'utérus sont prescrites.

2) Observation n° 57. Madame B... Nuzen. 22 ans.

dont c'est la première grossesse.

Les dernières règles du 26.3.1970 font prévoir l'accouchement pour le 9.1.1971. La patiente est hospitalisée le 29.11.1970, au terme de 7 mois $2/3$, pour début de travail avec des contractions utérines encore irrégulières mais espacées d'au plus 20 minutes.

A l'examen : hauteur utérine à 28 cm.

les bruits du coeur foetal sont
bons.

le toucher vaginal montre un col
déjà effacé et dilaté de 1cm.

La perfusion de Duvadilane est mise en place immédiatement, mais les contractions utérines se rapprochent, toutes les 3 ou 4 minutes. On accélère le débit de la perfusion à 15-20 gouttes par minute, mais survient la rupture des membranes. L'accouchement a lieu après 9 heures de perfusion intraveineuse d'isoxsuprine, au terme théorique de 7 mois 2/3. L'enfant né est bien portant et pèse 2600 grammes. L'Apgar est à 10.

On remarque lors de l'accouchement une circulaire serrée du cordon.

Dans cette observation on voit qu'une modification tellement importante du col diminue de beaucoup les chances de réussite.

b) On peut relever des cas de réussite spectaculaire.

1) Observation n°7. Madame B... Renée. 20 ans.

Elle présente comme antécédent un accouchement au terme de 6 mois 3/4, le poids du nouveau né étant de 2200 grammes.

Les dernières règles normales datent du 23.2.1969, l'accouchement est prévu pour le 9.12.1969.

Patiente hospitalisée le 9.8.1969, à 5 mois de gestation pour des contractions utérines fréquentes et intenses.

A l'examen : les bruits du coeur sont perçus. au toucher vaginal le col est raccourci de moitié environ et seulement déhiscent à l'orifice externe.

On pratique d'abord une injection intramusculaire d'isoxsuprine (10 mg.); puis devant la persistance des contractions qui surviennent toutes les 3 minutes, la perfusion est installée à un débit de 15 gouttes par minute (= 0,06 mg/mn). Arrêt net du travail et le Duvadilan est continué par voie intramusculaire puis per os.

La malade sort après 9 jours d'hospitalisation ; l'accouchement a lieu à 8 mois 1/2 avec un enfant bien portant ayant un Apgar à 10, et un poids de 3400 grammes.

2) Observation n° 60. Madame C.A... Jocelyne 21 ans.

C'est une première grossesse. Les dernières règles datent du 28.2.1970, et l'accouchement est prévu pour le 14.12.1970.

Le 15.10.1970, au terme de 7 mois, on hospitalise cette patiente pour menace d'accouchement prématuré. Il y'a en effet une activité utérine moyenne, à laquelle s'associe une hémorragie.

A l'examen : hauteur utérine à 28 cm. Les bruits du coeur sont bons.
Le col est perméable sur toute sa longueur à 1 doigt.

Peu de temps après son admission, un deuxième examen gynécologique montre un col complètement effacé, dilaté à 2 cm. ; l'activité utérine est très intense.

La perfusion de 50 mg. d'isoxsuprine pour 12 heures, puis renouvelée encore 12 heures arrête le travail. Après 2 jours le relai est pris par la voie intramusculaire. Il existe à ce moment quelques rares contractions, avec un col court et perméable au doigt.

8 jours après la première menace d'accouchement prématuré, alors que la malade est toujours hospitalisée, les contractions sont de nouveau intenses et rapprochées et au toucher vaginal, le col est de nouveau effacé et dilaté à 1 cm.

Une deuxième perfusion est donc mise en route à la dose de 40 mg. pour 12 heures et ceci est renouvelé pendant 48 heures. Le travail est à nouveau arrêté. Après 48 heures on arrête définitivement le Duvadilan et on passe à la Spasalgine intramusculaire.

La malade reste hospitalisée jusqu'au 10.11.1970, lorsque, au terme de 8 mois a lieu l'accouchement avec la naissance d'un enfant très bien portant, qui pèse 2700 grammes.

Ici encore l'Apgar se chiffre à 10.

Nous voyons dans cette observation un résultat favorable à deux reprises, sur des menaces d'accouchement très sévères.

c) Quelques cas particuliers sont à retenir.

1) Observation n° 39. Madame S... Erika. 30 ans.

Dans les antécédents une seule grossesse normale menée jusqu'à terme, le nouveau né pesant 3000 grammes.

Les dernières règles normales datent du 29. 9. 1969 ; la date de l'accouchement est calculée pour le 13.7.1970.

La patiente est hospitalisée le 8.6.1970, c'est à dire à 7 mois $3/4$, pour rupture spontanée des membranes et une activité utérine moyenne.

A l'examen : hauteur utérine à 31 cm.
les bruits du coeur sont bien
perçus.
le col est encore épais mais di-
laté à 3 cm.
Il y a un écoulement de liquide
clair.

Devant ce tableau on décide de déclencher le travail par une injection de 20 cg. de Spartéine ; les contractions restent très espacées et peu intenses.

6 heures après l'entrée de la malade dans le service, on trouve à l'examen un col qui est redevenu court et perméable seulement à 2 doigts. Il n'y a plus de contractions utérines.

On décide alors de poser une perfusion d'isoxsuprine. Sous perfusion, des contractions régulières réapparaissent, d'abord faibles puis de plus en plus intenses. Le col s'efface de nouveau et l'accouchement se produit après 9 heures de perfusion.

Le nouveau né est bien portant ; l'Apgar est à 10 ; le poids de naissance est de 2450 grammes.

Ici l'isoxsuprine a plutôt un rôle régulateur sur une activité utérine faible et incoordonnée.

3) Observation n° 44. Madame C... Monique
27 ans.

Antécédents : 2 grossesses menées à terme et un avortement spontané à 3 mois.

Les dernières règles normales sont du 16.8. 1969. La date de l'accouchement est prévue pour le 30.5.1970.

Lors des visites systématiques de grossesse

on remarque 2 anomalies :

- une prise de poids excessive de 16 kg en 5 mois, sans que l'on puisse obtenir de la malle qu'elle suive un régime strict.
- et une leucorrhée très importante non traitée.

L'hospitalisation au terme de 8 mois est décidée pour des métrorragies et l'apparition de quelques contractions utérines.

A l'examen : la hauteur utérine est de 33 cm. les bruits du coeur ne sont pas perçus à cet examen.

La tension artérielle est de 12/8 et il n'y a pas d'albuminurie à l'examen direct.

L'utérus est souple, le col est par contre ascensionné, perçu à bout de doigt.

Lors d'un deuxième examen, on pense percevoir des bruits du coeur foetal ; le Duvadilan est alors perfusé pendant 1 heure, jusqu'à la rupture des membranes.

2 heures après a lieu l'accouchement d'un enfant mort-né. L'étiologie est un hématome rétro-placentaire.

L'indication était justifiée dans ce cas par le deuxième examen. On peut parler ici également d'un rôle régulateur sur une activité utérine faible et incoordonnée.

Discussion des échecs.

En étudiant plus en détail les observations on s'aperçoit que les échecs sont dus ou bien, comme nous l'avons déjà vu, à la rupture intempestive des membranes, ou bien à des modifications trop accentuées du col.

En dehors de ces deux raisons, les cas avec une 2e menace d'accouchement prématuré réagissent moins bien au traitement.

Comme autre cause d'échec on peut mentionner les menaces se déclarant au cours du 9e mois de grossesse.

Quelques cas restent pourtant sans réponse ; on peut invoquer ici une cause locale.

Tolérance maternelle :

L'utérus n'est pas le seul point d'impact de l'isoxsuprine, et l'action beta mimétique laisse supposer des effets cardio-vasculaires non négligeables.

Le plus évident pour la patiente est la tachycardie ; elle est ressentie assez souvent mais n'est pas gênante. Dans notre série aucune femme n'a signalé des palpitations ayant nécessité l'arrêt du traitement.

L'hypotension est moins fréquente. Cet effet a été étudié par deux auteurs HENDRICKS et KARIM.

Ce dernier dans son étude faite au Caire en 1963, a employé l'isoxsuprine en injections intraveineuses directes de 10 mg de produit non dilué. Les résultats montrent une hypotension dans 35 % des cas. En fait il arrive aux mêmes conclusions que HENDRICKS :

- le chiffre maximum est diminué de plus de 20 mm d'Hg.
- le minimum est abaissé de 10 à 15 mm d'Hg

Cette chute tensionnelle se produit après 10 minutes de perfusion, puis la tension artérielle se stabilise. Après la fin de la perfusion les chiffres reviennent à la normale en 1 heure environ.

Pour expliquer cette hypotension 2 facteurs sont proposés :

- la vaso-dilatation périphérique
- et la relaxation utérine, qui entraîne une augmentation de la masse sanguine utérine, et celle-ci est d'autant plus nette que l'utérus est gros en fin de grossesse.

Aucune hypotension n'est notée en cas d'administration intramusculaire ou per os.

Dans notre série :

- 1 patiente (n°37), lors de la deuxième perfusion du produit, après la rupture des membranes, a présenté une chute de tension à 7,5 de maximum, ayant entraîné l'arrêt de la perfusion.

- dans un 2e cas (n°33), chute tensionnelle à 8 de maximum avec vomissements importants, pour lesquels a été également arrêtée l'administration du produit par voie intraveineuse, et le relai pris par la voie orale où aucun incident n'a été noté.

- le 3e cas (n° 10), où l'intolérance au Duvadilan s'est manifestée secondairement, après 7 heures de perfusion à débit constant ; elle s'est manifestée par une légère chute tensionnelle à 8,5 et des céphalées, mais cette fois le traitement n'a pas été interrompu.

Au total 2 hypotensions vraies dues au traitement ont été retrouvées (2%), mais on rappelle que dans notre série les débits de la perfusion intraveineuse sont nettement inférieurs à ceux préconisés par les autres auteurs : 10-15 gouttes par minute ici, contre des débits de 60 - 100 gouttes/minute, sans parler des injections intraveineuses de produit non dilué de KARIM.

Le même pourcentage de 2 % est retrouvé dans l'étude de BISHOP et WOUTERSZ.

Tolérance foetale.

A la naissance les nouveaux nés ne présentaient aucun trouble cardiaque ou respiratoire ; l'indice d'Apgar, qui traduit : la couleur des téguments, le tonus musculaire, la respiration, l'irritabilité réflexe et le rythme cardiaque, était inférieur à 10 seulement dans 3 cas :

- Apgar à 9 dans l'observation n° 46, mais il existait une circulaire lâche du cordon et un liquide amniotique très teinté.
- Apgar à 7 (n° 50), l'accouchement ayant eu lieu au terme de 6 mois et en présentation du siège ; l'enfant est décédé après 8 jours.
- Apgar à 8 dans l'observation n° 67 avec une circulaire lâche du cordon.

KARIM, en rappelant toujours ses doses supérieures, a noté que le rythme cardiaque foetal s'accélère légèrement 5 à 10 minutes après l'injection intraveineuse de 10 mg d'isoxsuprine. L'augmentation est de 8 à 15 battements par minute. Il explique ce phénomène par le passage du produit à travers le placenta, donc par une action directe sur le coeur du fœtus, et non pas comme un signe de souffrance foetale.

La voie intramusculaire et, à plus forte raison, la voie orale ne produisent aucun changement.

Les contre-indications.

Il est des cas où l'on ne peut administrer cette drogue. Schématiquement ces cas peuvent être regroupés en contr-indications absolues et relatives.

1) Les cardiopathies maternelles semblent être la seule contr-indication formelle.

2) En cas de rupture des membranes, en fonction de l'âge de la grossesse, sous couverture

d'antibiotiques et surveillance médicale stricte, on peut essayer de gagner quelques jours.

De même, en ce qui concerne les hémorragies : lorsqu'elles sont très importantes il est bien entendu que la contre indication est formelle, l'isoxsuprine augmentant les hémorragies par vasodilatation. Par contre, si elle est minime la drogue peut être employée à doses faibles. Nous avons 9 cas dans notre série où des hémorragies accompagnaient l'apparition des contractions utérines (n° 34, 36, 38, 44, 46, 53, 71, 77, 95°).

L'hypotension maternelle préexistante, ainsi que l'hypotension orthostatique, exigent une surveillance plus attentive mais n'empêchent pas l'administration.

En cas de maladie gravidique tardive, l'isoxsuprine a une action favorable sur la tension artérielle, mais la poursuite de la grossesse n'est pas dépourvue de dangers, et c'est au médecin de peser le pour et le contre devant chaque cas.

De même dans les incompatibilités sanguines on se trouve devant une aggravation des signes biologiques avec la poursuite de la grossesse ; au médecin également de trancher.

Il en est de même pour tous les états infectieux avec syndrome toxique qui vont s'aggraver.

Les indications.

Mis à part ces cas où l'administration du produit est discutée, quelle est l'indication idéale du traitement par l'isoxsuprine, le médicament de choix actuellement pour stopper un travail déclenché prématurément ? Cette indication ressort de notre étude et elle correspond aux conclusions des autres auteurs.

L'indication idéale est le travail débutant, le col étant raccourci et peu ou pas dilaté, les membranes de l'oeuf étant intactes.

Dans les autres cas l'inhibition est précaire.

Les différentes voies d'administration, suivant les résultats obtenus dans notre étude, lorsque l'indication pour chacune d'entre elles est bien posée, donnent des résultats tout à fait comparables.

CONCLUSIONS

-:-

Le mécanisme du déclenchement d'un travail prématuré reste encore obscur. L'étiologie de la menace d'accouchement prématuré n'étant très souvent elle non plus retrouvée, cette menace reste une urgence thérapeutique et impose un traitement symptomatique efficace dans de brefs délais. Les résultats obtenus avec l'ISOXSUPRINE semblent présenter cette efficacité.

Les résultats de notre étude sur une série de 100 observations sont comparables à ceux obtenus précédemment. Nous avons employé cependant, les trois formes d'administration et avons conclu que :

- le produit administré en perfusion intraveineuse dans les 71 cas du stade I (le plus grave), donne 54,5 % de cas favorables pour 45,5 % de moins bons.

- au stade II, dans 23 cas la voie intramusculaire a été utilisée d'emblée, avec 75 % de bons résultats ;

- dans 6 cas où l'on a utilisé la voie orale, pour le stade III, on note 66 % de succès.

- 62 % des enfants nés présentaient un poids de naissance supérieur à 2500 grammes et ont été d'un élevage facile.

Le Duvadilan semble être un médicament efficace pour arrêter un travail prématuré surtout à son début ; les modifications nettes de la

zone cervico-isthmique c'est-à-dire un effacement complet du col et déjà une dilatation, ainsi que la rupture des membranes de l'oeuf, diminuent de beaucoup les chances de succès.

Dans les cas considérés comme très graves, l'isoxsuprine qui ne présente aucun effet dépresseur sur les centres nerveux du fœtus, peut être employé, même si l'accouchement est imminent.

L'inconvénient du traitement est l'hypotension habituelle, mais une surveillance stricte et un éventuel traitement vasopresseur diminuent les risques.

Dans ce domaine de la thérapeutique assez dépourvu jusqu'à maintenant, il paraît légitime d'utiliser ce médicament, d'autant plus qu'il ne présente aucun danger ni pour la mère ni pour l'enfant.

Vu :

Le Président :

Digné : P. MORIN

Vu :

Le Doyen :

Signé : P. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-: -

1. ADAM.
Isoxsuprine and premature labour.
Aust. New Zeal. J. Obst. Gyn. 6 : 294 - 8,
nov. 66.
2. ALLEN H.H.
The use of Isoxsuprine in the management
of premature labor.
Appl. Thérap. 7 : 544 - 7, juill. 1965.
3. ALVAREZ-BRAVO A., SERENO J.A., GARCIA-HIDALGO
T., NORIEGA-GUERRA L., ARANDA-SERRANO A.,
ESTEVEZ-ARENAS A.
The action of isoxsuprine hydrochloryde
on the uterine contractility.
Obst. & Gyn. Lat. Amer., 1962, 20, 1-2 :
111-121.
4. APGAR V.
Outcome of prematurity
Clin. Obst. & Gyn. "In Prematurity",
1964, 7 : 3 : 741-48.
5. BISHOP E.H., WOUTERSZ T.B.
Isoxsuprine, a myometrial relaxant. A pre-
liminary report.
Obst. & Gyn., 1961, 17, 4 : 442-446.
6. BISHOP E.H., WOUTERSZ T.B.
Arrest of premature labour.
J.A.M.A., 1961, 178, 8 : 812-814.

7. BRENNER W.E., HENDRICKS C.H.
Effect of medroxyprogesterone acetate upon the duration and characteristics of human gestation and labor.
Am. J. Obst. Gyn., 1962, 83, 8 : 1094-98.
8. BRET A.J., COIFFARD P., MOTAMEDI.
Releasine : son emploi et ses résultats au cours de la gravidité dans les menaces d'avortement et d'accouchement prématuré.
Rev. Franç. Gyn. Obst., 1963, 58, 9-10, 649-668.
9. BRISCOE C.C.
Failure of oral isoxsuprine to prevent prematurity.
Amer. J. Obst. Gyn. 95 : 885-6, 15 jul. 66.
10. BRUNIQUEL G.
Pharmacodynamie du travail prématuré : revue d'ensemble et essais de contribution personnelle.
Rev. Franç. Gyn., 1968, 63 : 5, 269-274.
11. CALDEYRO-BARCIA R., POSEIRO J.J.
Physiologie of the uterine contraction.
Clin. Obst. & Gyn. in "Physiology of pregnancy", 1960, 3, 2 : 386-408.
12. CAMPBELL C.
Obstetrical complications following intravenous isoxsuprine in the active phase of labour.
Am. J. Obst. Gyn., 1965, 91, 4 : 580-81.
13. CAZZOLA.
Effects of isoxsuprine hydrochloryde in threatened abortion.
Quad. Clin. Obst. Ginec. 22 : 382-96, juin 67.
14. CIBILS L.A., POSE S.V., ZUSPAN F.P.
- Effect of 1-epinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system.

Am. J. Obst. Gyn. 1 Aug. 1962, 84,3,297-306.

- Effect of l-epinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system.

Am. J. Obst. Gyn., 1 Aug.1962, 84,3,307-317.

15. CRAINICIANU A.

Les oestrogènes en thérapeutique obstétricale.

Rev. Franç. Gyn. Obst. 1965, 60, 11 :685-699.

16. CHEYNIER J.M., BOUTIN P., BUREAU A.

L'accouchement prématuré.

Bull. Soc. Franç. Psychoprophyl. Obst., sept. 1969, 38, 113-126.

17. COLLAZO A.G., BANAL P.J., SANGUINETTI R.M.

Le traitement de l'hypertonie et de l'hypercinésie de l'utérus pendant le travail.

18. CUCINELLA.

Isoxsuprine as a uterine muscle relaxant, in threatened premature labour.

Quad. Clin. Ostet. Ginec. 23 : 1516-22, 1 dec. 1968.

19. CSAPO A.I., JAFFIN H., KERENYI T., LIPMAN J.I., WOOD C.

Volume and activity of the pregnant human uterus.

Am. J. Obst. Gyn. 1963, 85, 6 : 819-835.

20. CSAPO A.I.

The évolution of uterine activity during human pregnancy.

Acta Obstet. Gyn. Scand. 47 : 181-212, 1968.

21. DELECOUR M.

Accouchement prématuré spontané.

Encycl. Méd. Chir. Obstet. T.III, 5076 A 10, 1-10.

22. DE WATTEVILLE H., VOLET B., BEGUIN F.
Les facteurs médico-sociaux dans l'étiologie de l'accouchement prématuré.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç., 1963, 15, 1 bis : 173-196.
23. DONNELLY Jr. J.F.
Etiology of prematurity.
Clin. Obst. & Gyn., 1964, 7, 647.
24. DRILLIEN C.M.
A longitudinal study of growth and development of prematurely and maturely born children.
Arch. Dis. Childhood 1958 : 33, 417-423.
1959 : 34, 37.
- 25.
25. DUNGAN K.W., LISH P.M.
Extravascular smooth muscle actions of isoxsuprine.
Fed. Proc. 1958, 17 : 365.
26. ERIKSSON G., WIKVIST N.
Action of isoxsuprine and its (+) isomer on the pregnant human uterus.
Am. J. Obst. Gyn., 1965, 91, 8 : 1076-1083.
27. EZES H., BOURDON R.
Action d'un vaso-dilatateur de synthèse sur certaines toxicoses hypertensives tardives de la grossesse.
Presse Médicale, 1960, 68, 56 : 2179-80.
28. FELMAN D., THEOLEYRE J., JACQUOT
Etude du Duvidilan dans le traitement des menaces d'accouchements prématurés.
Cahiers Médicaux Lyonnais, T.43, n° 29, 10 déc. 1967, 2773-2780.
29. FUCHS F., STAKEMANN G.
Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone.
Am. J. Obst. Gyn. 1960, 79, 1 : 172-176.

30. GILLOT F.
Etiologie et prophylaxie de la prématurité.
Rev. Praticien, 11 Fév. 1967, 17, n° 5,
555-562.
31. GUILHEM P., PONTONNIER A., GRYNFOGEL M.,
MONROZIES M., ESPANO G., PONTONNIER G.,
FOURNIER R.
Emploi de la 1,4 benzodiazépine en obstétrique.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç., 1964,
16, 1 : 93-98.
32. HARTMANN J., LANDES P., BRUNEL G.
Place de l'isoxsuprine en perfusion dans
le traitement de la menace d'accouchement
prématuré.
Bull. Féd. Gyn. Obst. 1968, T.20, 171.
33. HARTEMANN J., DELLESTABLE P., PIERRE A.
Morphine et accouchement prématuré.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç., 1962,
14, 4 : 424-425.
34. HENDRICKS C.H.
The use of isoxsuprine for the arrest of
premature labor.
Clin. Obst. & Gyn. in "Prematurity" 1964,
7,3 : 687-694.
35. HENDRICKS C.H., CIBILS L.A., POSE S.V.,
ESKES T.H.A.B.
The pharmacologic control of excessive uterine activity with isoxsuprine.
Am. J. Obst. Gyn., 1961, 82, 5 : 1064-78.
36. HYMAN Ch., WINSOR T.
Physiological basis for the clinically observed circulatory effects of isoxsuprine
Acta Pharmacol. and Toxic., 1960, 17 :
58-68.

37. JOURDAN F., FAUCON G.
Actions vasculaires, périphérique et cérébrale, d'un dérivé de la phénoxyéthylamine : le C.A.A. 40.
Thérapie, 1959, XIV : 1075-85.
38. KAINDL F., SAMUELS S.S., SELMAN D., SHAFTEL H.
A new vasodilating and antispasmodic agent : isoxsuprine hydrochloride.
Angiology, 1959, 10 : 185-192.
39. KARIM M.
Isoxsuprine and the human parturient uterus. A clinical topographic study.
J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 1963, 70, 6 : 992-995.
40. KUMAR D., AZOURY, BARNES A.C.
Etude des naissances prématurées humaines. Concentration de progestérone placentaire.
Am. J. Obst. Gyn., 1 sept. 1963, 87, n° 1, 126-129.
41. LACOMME M.
Pratique obstétricale.
1960. Masson éd., Paris.
42. LANDESMAN, WILSON, ZLATNIK.
The myometrial relaxant properties of isoxsuprine and 2 methanesulfamido-derivates.
Obst. & Gyn., 1966, 28, 775.
43. LANVIN M.
Emploi respectif du buscopan et de l'algo-buscopan en obstétrique.
Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 30 janv. 3-4.
44. LEVY, MULLER, FONDU, WEILL.
Intérêt pratique de la colpocytologie en fin de grossesse.
Rev. Fr. Gyn. Obst., 1963, 58, 169.

45. LISH P.M., DUNGAN K.W., PETERS E.L.
A survey of the effects of isoxsuprine on
non vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1960, 120:
191-199.
46. LISH P.M., HILLYARD I.W., DUNGAN K.W.
The uterine relaxant properties of Isox-
suprine.
J. Pharmacol. & Exper. Thérap. 1960, 129 :
438-444.
47. MAGNIN P., BERNEX J., FISCHER G.
Etude d'un dérivé de la Phényl-éthyl-amine
dans les menaces de fausses couches et
d'accouchements prématurés.
Lyon Médical, 1962, 207, 9 : 495-503.
48. MARCAUD.
La cytologie vaginale dans les accouche-
ments prématurés.
Thèse 1962, Paris, n° 946.
49. MATHEWS D. et al.
A double blind trial of oral isoxsuprine
in the prevention of premature labour.
J. Obst. Gyn. Brit. Com. 74 : 68-70,
fév. 1967.
50. MAYER M.
La prophylaxie de l'accouchement prématuré
Sem. Hôp. Paris, 1953, 36 : 1783-1789.
51. MERGER R.
Précis d'obstétrique.
1964. Masson, éd. Paris.
52. MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J., NELLY B.,
CHADEYRON P.A.
L'action médicamenteuse sur la contraction
utérine du travail. Etude clinique et mano-
métrique des effets de certains médicaments
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franç., 1965,
17, 1 bis, 141-191.

53. MINKOWSKI A.
Avenir du prématuré.
Méd. Infant., 1964, 71, 8 : 447-449.
54. MULLER P., DELLENBACH P., SZWARCBERG R.
Les effets du Diazepam dans les menaces
d'interruption de grossesse.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1965, 17, 3
261-264.
55. NAVER.
The incompetent cervix and its treatment
in habitual abortion and premature labor.
Acta Obst. Gyn. Scandinavia, 47 : 314-332,
1968.
56. PAPIERNIK-BERKHAUER E.
Coefficient de risque d'accouchement pré-
maturé.
Presse Médicale, 77, n° 21, 26 avr. 1969.
57. RASCLE
(Utilization of venous perfusion of isox-
suprine for the danger of premature labour)
Utilisation de la perfusion veineuse de
l'isoxsuprine dans la menace d'accouche-
ment prématuré.
Bull. Féd. Gyn. Obst. Franç., 20 : 337,
1968.
58. RENAUD R., VETTER B., REMLINGER L., CHESNET
L'efficacité de l'isoxsuprine dans les
menaces d'accouchement prématuré.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1965, 17, 3 :
271-272.
59. RENAUD R., GANDAR R., VETTER B., CHESNET Y.,
RENAUD L.
Traitement de la menace d'accouchement
prématuré par l'isoxsuprine.
Gyn. Obst. (Paris), 1967, T. 66, n° 5,
627-640.

60. RUFFIEUX M., VOLET B., de WATTEVILLE H.
Action pharmacologique de l'Isoxsuprine
sur l'utérus.
Gyn. Obst. (Paris), 1966, T. 65, n° 5,
635-642.
61. SALA N.L., FISCH L.
Effect of acetylcholine and atropine upon
uterine contractility in pregnant women.
Am. J. Obst. Gyn., 1965, 91, 8 : 1069-
1075.
62. SARFATI.
Role of infection in delayed abortion and
premature labor.
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 9 : 1079-92,
15 déc. 1968.
63. SPAIN Thomas.
Isoxsuprine as a uterine relaxant : some
pharmacologic aspects.
64. STROUP.
The influence of epinephrine on uterine
contractility.
Am. J. Obst. Gyn., 1 sept. 1962, 84, 5 :
595-601.
65. TOULOUSE R., MAFFEI J.L.
Utilisation du Valium en obstétrique.
Rev. Franç. Gyn. Obst., 1965, 60, 4 :
263-270.
66. VETTER B.
Traitement de la menace d'accouchement
prématuré par l'Isoxsuprine.
Thèse 1967, Strasbourg, n° 37.
67. WHITELAW M.J., FOX L.P., BERTELSEN H., NOLA
V.
The use of intravenous isoxsuprine (vaso-
dilan) in premature labor and term labor
in primigravidas.

Int. Féd. Gyn. Obst.

III. Weltkongress, Wien Band III, 3-9
sept. 1961 : 372.

68. ZOBEL G.J.

The use of Isoxsuprine in premature labor.

J. Am. Osteopath. Ass. 66 : 1276-80,
jul. 1967.

